

Г.Г. Воронов

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СИНТЕТИЧЕСКОГО И РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА МОДЕЛИ РАДИАЦИОННОЙ ТРАНЗИТОРНОЙ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

Витебский государственный  
медицинский университет

*На модели транзиторной радиационной дислиппротеинемии изучены антиоксидантные свойства синтетических (метадоксил, пробукол) и растительных (флакозид, танафлон, пасенин, эссенциальные фосфолипиды) препаратов. Проведенные исследования позволили выявить ряд закономерностей антиоксидантного действия препаратов и его зависимость от их происхождения и от дозы облучения экспериментальных животных.*

### ВВЕДЕНИЕ

Вопросы антиоксидантной коррекции воспалительных процессов, радиационных и токсических повреждений, опухолевого роста и других патологических состояний, сопровождающихся повышенным уровнем свободно-радикального окисления липидов, до сих пор остаются актуальными и до конца не разрешенными. Наиболее оптимальными средствами для проведения антиоксидантной терапии являются препараты природного (растительного) происхождения, такие, например, как витамин Е, бета-каротин и др. Это обусловлено наличием у них более широкого и безопасного для организма спектра фармакологической активности, чем у синтетических препаратов, что позволяет использовать данные средства более продолжительное время без существенного риска возникновения нежелательных эффектов.

Цель настоящей работы заключалась в изучении антиоксидантной активности некоторых растительных лекарственных средств (флакозид, танафлон, пасенин, эссенциальные фосфолипиды) в сравнении с препаратами синтетического происхождения (метадоксил, пробукол).

В качестве экспериментальной модели для выявления и оценки выраженности антиоксидантного эффекта исследуемых препаратов была выбрана модель радиационной транзиторной дислиппротеинемии, вызванной внешним гамма-облучением. Данная модель наиболее удобна

для реализации цели работы в связи с тем, что в этих условиях, как показал ряд исследований [2,10], наблюдается не только дестабилизация липидтранспортной системы крови в атерогенном направлении (повышается содержание общего холестерина, триглицеридов и общих липидов, холестерина ЛПОНП и ЛПНП, липидов в основных классах липопротеинов и снижается содержание холестерина и белков ЛПВП), но и происходит активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами для изучения антиоксидантной активности из группы синтетических лекарственных средств служили метадоксил и пробукол. Метадоксил является производным пиридиндиметанола. Препарат используется в клинической практике в качестве средства для лечения алкогольных гепатопатий в связи с наличием у него способности активизировать превращение этилового алкоголя до конечных продуктов в тканях и плазме крови. Метадоксил также защищает мембраны клеток печени и головного мозга от перекисного окисления липидов, способствует поддержанию уровня восстановленного глутатиона и снижает накопление триглицеридов внутри гепатоцитов [9]. Пробукол (производное бутилфенола) применяется в качестве гиполипидемического средства, обладает свойствами антиоксиданта, а также антиагрегантной активностью [6].

Группа лекарственных средств растительного происхождения, взятых в качестве объектов для изучения антиоксидантных свойств, представлена флакозидом, танафлоном, пасенином и эссенциальными фосфолипидами. Флакозид является индивидуальным флавоноидным гликозидом, полученным из листьев бархата амурского и бархата Лавалья (семейство рутовых), по структуре близок к рутину и другим флавоновым соединениям группы витамина Р, обладает гепатопротекторными свойствами, а также противогерпетической активностью [7]. Танафлон (танацехол) является сухим экстрактом цветков пижмы, предложен для клинической практики в качестве желчегонного средства [7]. Пасенин представляет собой сумму фураностаноловых гликозидов, полученных из семян пажитника сенного, обладающих гиполипидемической, антиатерогенной и антикоагулянтной активностью [3]. Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) являются экстрактом

соевых бобов и входят в состав гепатопротекторного средства «Эссенциале» и гипополидемического препарата «Липостабил». ЭФЛ обладает гепатопротекторными свойствами, положительно влияет на липидтранспортную систему крови и показатели перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца [6].

Модель радиационной транзиторной дислипотеинемии (ДЛП) воспроизводили на белых беспородных крысах-самцах массой 160-180 г. с помощью однократного внешнего гамма-облучения на гамма-установке УГУ-420 (СССР) с мощностью дозы  $2,7 \cdot 10^{-4}$  Гр/с и фокусном расстоянии 3 метра в дозе 0,25; 0,5; 1,0 и 5,0 Гр (Грэй). Все препараты вводили с 10 дня после облучения в течение 7 дней (один раз в день) внутригастрально зондом в виде водно-желатиновых суспензий-эмульсий в следующих дозах: метадоксил – 30 мг/кг, пробукол – 200 мг/кг, флакозид – 100 мг/кг, танафлон – 50 мг/кг, пасенин – 100 мг/кг и ЭФЛ – 300 мг/кг массы тела животного. Забой животных путем декапитации производился через сутки после последнего введения препаратов. В сыворотке крови, полученной из сосудов шеи, определяли содержание диеновых конъюгатов (мкмоль/мг липидов) и ТБК-позитивных веществ или малонового диальдегида (мкмоль/л, мкмоль/мг липидов) по методикам В.Б.Гаврилова и соавт. и Л.И.Андреевой и соавт. [4,1], а также антиокислительную активность крови (%), которую оценивали по степени накопления малонового диальдегида в суспензии желточных липопротенинов (СЖЛ) [5].

Статистическая обработка результатов производилась после анализа вариационных рядов на нормальность распределения с использованием критерия Стьюдента на персональном компьютере IBM (статграф). В качестве контроля служили показатели перекисного окисления липидов интактных животных, животных, подвергнутых облучению в эквивалентных режимах и дозах, и интактные животные, которым осуществлялось введение только одних препаратов.

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенных опытов показали, что исследуемые препараты оказывают неоднозначное влияние на показатели ПОЛ у интактных животных (таблица 1). Так, если ЭФЛ, танафлон и флакозид достоверно снижали процент накопления малонового диальдегида (МДА) в СЖЛ

на 24,2; 52,4 и 27,6% соответственно, метадоксил не изменял этот показатель, то пробукол увеличивал его на 22,3%. Пробукол также увеличивал содержание диеновых конъюгатов (ДК) и МДА в сыворотке крови. Сходные с пробуколом эффекты в отношении содержания первичных (ДК) и вторичных (МДА) продуктов ПОЛ в сыворотке крови интактных животных были выявлены у метадоксила и у пасенина, хотя это и не сопровождалось достоверными изменениями в уровне антиокислительной активности.

У животных, облученных дозой 0,25 Гр, метадоксил, ЭФЛ и пробукол еще в большей степени усилили процессы ПОЛ в сыворотке крови, что характеризовалось возрастанием уровней ДК на 97, 124 и 73,2% и МДА на 39,2; 42,4 и 76,9% соответственно. Антиокислительную активность сыворотки крови данные препараты при этом не изменяли (выявлена лишь тенденция к снижению процента накопления МДА в СЖЛ под влиянием ЭФЛ). Напротив, танафлон, флакозид и пасенин резко снижали указанные параметры ПОЛ, что говорит о их положительном влиянии на процессы восстановления антиокислительного потенциала сыворотки крови в периоде после облучения в дозе 0,25 Гр.

Увеличение дозы облучения животных до 0,5 Гр позволило выявить изменения в эффектах ЭФЛ. У данного препарата стала проявляться антиоксидантная активность, что сопровождалось снижением уровня ДК и процента накопления МДА в СЖЛ в сравнении с животными, не получавшими препарат. Однако уровень антиокислительной активности сыворотки крови был ниже, чем у интактных животных. Синтетические препараты (метадоксил и пробукол) продолжали поддерживать достаточно высокий уровень активности процессов ПОЛ сыворотки крови: содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ было даже достоверно выше, чем у животных, которым препарат не получали. Препараты растительного происхождения, исключая ЭФЛ, оказывали в данных условиях эксперимента достаточно выраженный антиоксидантный эффект. Наиболее значимым он был у флакозида и у танафлона.

На фоне высоких доз облучения (1,0 и 5,0 Гр), как показали проведенные опыты, все препараты растительного происхождения оказывали однонаправленный (по всем изученным показателям) антиоксидантный эффект. Антиоксидантный эффект стал проявляться и у метадоксила.

Данный препарат, начиная с дозы облучения в 1,0 Гр, достоверно снижал содержание ДК, МДА и процент накопления МДА в СЖЛ, лишь незначительно уступая растительному средству пасенина. Антиоксидантное действие флакозида и танафлона в этих условиях было преобладающим. Пробукол изменял интегральную картину антиоксидантной активности сыворотки крови животных, подвергнутых облучению в дозе 1,0 и 5,0 Гр, в сторону улучшения, что сопровождалось достоверным снижением процента накопления МДА в СЖЛ. Однако существенного влияния на содержание первичных (ДК) и вторичных (МДА) продуктов ПОЛ сыворотки крови пробукол не оказывал. Это дает основание предположить, что антиоксидантное действие данного препарата возможно обусловлено другими механизмами.

### ВЫВОДЫ

1. Изученные препараты обладают антиоксидантным действием, однако его проявление и степень выраженности у них разный и зависит от природы препарата (синтетические или растительные) и от дозы облучения.

2. Наиболее активными антиоксидантами оказались препараты растительного происхождения: их антиоксидантные свойства проявились уже при малых (0,25 и 0,5 Гр) дозах облучения и значительно усилились на фоне облучения в дозах 1,0 и 5,0 Гр. Антиоксидантные свойства ЭФЛ начали проявляться лишь при дозе облучения 0,5 Гр. Наиболее активными в антиоксидантном отношении явились флакозид и танафлон.

3. Синтетические препараты (метадоксил и пробукол) также проявляли антиоксидантную активность, однако только при облучении животных в дозе 1,0 и 5,0 Гр. При этом наиболее активным антиоксидантом явился метадоксил.

4. В условиях действия малых доз (0,25 и 0,5 Гр) облучения, когда большинство препаратов растительного происхождения проявляли свои антиоксидантные свойства, препараты синтетической природы, напротив, оказывали прооксидантное действие.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Лабораторное дело. – 1988. - № 11. – С. 41-43.
2. Воронов Г.Г., Чиркин А.А., Коневалова Н.Ю., Янушевский Д.С. Выявление гипополипидемичес-

кого и антиоксидантного действия флавоноидного препарата из цветков люпина на модели радиационной транзиторной дислипотеинемии / Вестник фармации, 1998. - № 2-3. - С. 63-66.

3. Габришук Е.Г. Сравнительное фармакологическое изучение противосклеротического действия новых лекарственных фитопрепаратов: ниподина и пасенина / Автореф. дисс. ...канд. биол. наук., Томск, 1988.

4. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов / Лабораторное дело. – 1988. - № 2. – С. 60-64.

5. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. Оценка антиоксидантной активности плазмы крови / Лабораторное дело. – 1988. - № 5. – С. 59-62.

6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков.: Торсинг, 1997. – Т. 1. – С. 544.

7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков.: Торсинг, 1997. – Т. 2. – С. 590.

8. Серкова В.К. Динамика липидов крови, показателей перекисного окисления липидов и энергетического обмена под влиянием эссенциале у больных ишемической болезнью сердца / Клини. мед. – 1986. - № 7. – С. 91-95.

9. Справочник Видаль / Лекарственные препараты в России. М.: Астра Фарм Сервис, 1998. – С. Б-407.

10. Чиркин А.А., Конопля Е.Ф., Степаненко Н.И. и др. Роль радиационного фактора в формировании дислипотеинемий в эксперименте и у населения Беларуси. Подход к медикаментозной терапии выявленных типов дислипотеинемий / Сборник научных трудов «Катастрофа на ЧАЭС и оценка состояния здоровья населения Республики Беларусь» - Минск, 1991. – С. 170-186.

### SUMMARY

G.G. Voronov

#### THE STUDYING OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF SOME SYNTHETIC AND VEGETABLE DRUGS ON THE MODEL OF RADIATION TRANSIENT DISLIPOPROTEINEMIA

Antioxidant characteristics of synthetic (metadoxil, probucol) and vegetable (flacozid, tanaflon, pasenin, essential phospholipids) preparation are explored on the model of radiation transient dislipoproteinemia. Some researches that were carried out made it possible to reveal some phenomenon of antioxidant action of preparations and its dependence on its origin and the dose of irradiation of experimental animals.

**Показатели перекисного окисления липидов сыворотки крови интактных,  
облученных и получавших препараты животных (X $\pm$ δ)**

Группы животных	Показатели ПОЛ			
	ДК, мкМ/мг	МДА, мкМ/л	МДА, мкМ/г липидов	% накопления МДА в СЖЛ
<b>Интактные (6)</b>	<b>2,53<math>\pm</math>0,58</b>	<b>8,99<math>\pm</math>1,23</b>	<b>2,30<math>\pm</math>0,25</b>	<b>67,00<math>\pm</math>7,10</b>
+/-метадоксил (5)	3,53 $\pm$ 0,26 *	7,64 $\pm$ 0,49	3,86 $\pm$ 0,32 *	68,40 $\pm$ 6,15
+/-пробукол (5)	7,24 $\pm$ 0,23 *	11,54 $\pm$ 0,66 *	5,84 $\pm$ 0,35 *	81,94 $\pm$ 6,26 *
+/-ЭФЛ (6)	2,78 $\pm$ 0,31	7,07 $\pm$ 0,35	2,17 $\pm$ 0,13	50,80 $\pm$ 0,74 *
+/-танафлон (7)	2,65 $\pm$ 0,19	9,84 $\pm$ 0,46	4,72 $\pm$ 0,39 *	31,86 $\pm$ 1,39 *
+/-флакозид (8)	2,80 $\pm$ 0,086	7,79 $\pm$ 0,72	2,02 $\pm$ 0,19	48,48 $\pm$ 2,99 *
+/-пасенин (6)	4,37 $\pm$ 0,38 *	10,44 $\pm$ 0,88 *	4,46 $\pm$ 0,31 *	51,50 $\pm$ 5,12
<b>0,25 Грей (7)</b>	<b>4,22<math>\pm</math>0,58 *</b>	<b>18,37<math>\pm</math>0,78 *</b>	<b>7,18<math>\pm</math>0,95 *</b>	<b>132,00<math>\pm</math>9,54 *</b>
+/-метадоксил (6)	8,31 $\pm$ 0,75 **	25,57 $\pm$ 0,84 **	7,77 $\pm$ 0,72	104,4 $\pm$ 4,30
+/-пробукол (5)	7,31 $\pm$ 0,84 **	32,50 $\pm$ 1,18 **	10,16 $\pm$ 0,49	125,844,50
+/-ЭФЛ (7)	9,45 $\pm$ 0,42 **	26,16 $\pm$ 0,78 **	10,84 $\pm$ 0,54	113,90 $\pm$ 6,16
+/-танафлон (5)	1,40 $\pm$ 0,30 **	19,64 $\pm$ 1,02	9,69 $\pm$ 0,49 «	86,12 $\pm$ 6,92 **
+/-флакозид (5)	1,33 $\pm$ 0,13 **	10,75 $\pm$ 0,79 **	4,61 $\pm$ 0,36 **	112,39 $\pm$ 5,90
+/-пасенин (5)	1,09 $\pm$ 0,17 **	10,97 $\pm$ 0,52 **	5,35 $\pm$ 0,26 **	113,14 $\pm$ 7,11
<b>0,5 Грей (9)</b>	<b>7,88<math>\pm</math>0,43 *</b>	<b>20,60<math>\pm</math>1,00 *</b>	<b>9,81<math>\pm</math>0,76 *</b>	<b>150,92<math>\pm</math>5,90 *</b>
+/-метадоксил (10)	8,64 $\pm$ 0,49 **	26,80 $\pm$ 1,02	11,08 $\pm$ 1,01	110,90 $\pm$ 3,89
+/-пробукол (10)	9,26 $\pm$ 0,61 **	28,29 $\pm$ 0,51 **	11,26 $\pm$ 0,73	143,8 $\pm$ 5,76
+/-ЭФЛ (7)	6,70 $\pm$ 0,30 **	21,10 $\pm$ 1,10	9,09 $\pm$ 0,55	97,90 $\pm$ 4,98 **
+/-танафлон (8)	5,75 $\pm$ 1,02 **	16,53 $\pm$ 0,50	5,68 $\pm$ 1,02 **	44,04 $\pm$ 3,07 **
+/-флакозид (9)	4,62 $\pm$ 0,42 **	8,16 $\pm$ 0,57 **	2,77 $\pm$ 0,35 **	81,16 $\pm$ 0,57 **
+/-пасенин (7)	5,60 $\pm$ 0,78 **	14,55 $\pm$ 2,13 **	7,34 $\pm$ 1,51 **	39,60 $\pm$ 1,98 **
<b>1,0 Грей (10)</b>	<b>8,14<math>\pm</math>0,64 *</b>	<b>26,13<math>\pm</math>0,70 *</b>	<b>9,66<math>\pm</math>0,71 *</b>	<b>182,70<math>\pm</math>6,61 *</b>
+/-метадоксил (7)	5,43 $\pm$ 0,92 **	13,53 $\pm$ 0,67 **	7,65 $\pm$ 1,20 **	100,8 $\pm$ 2,79 **
+/-пробукол (10)	7,10 $\pm$ 0,36	30,47 $\pm$ 0,66	12,93 $\pm$ 0,91	83,30 $\pm$ 2,31 **
+/-ЭФЛ (7)	3,98 $\pm$ 0,32 **	16,57 $\pm$ 0,58 **	6,13 $\pm$ 0,27 **	83,74 $\pm$ 2,23 **
+/-танафлон (6)	3,23 $\pm$ 0,37 **	35,17 $\pm$ 1,89 **	5,22 $\pm$ 0,14 **	61,1 $\pm$ 2,62 **
+/-флакозид (9)	2,83 $\pm$ 0,43 **	8,96 $\pm$ 0,34 **	2,12 $\pm$ 0,30 **	39,8 $\pm$ 1,59 **
+/-пасенин (7)	3,44 $\pm$ 0,65 **	9,93 $\pm$ 1,03 **	5,11 $\pm$ 0,50 **	44,40 $\pm$ 3,90 **
<b>5,0 Грей (6)</b>	<b>10,69<math>\pm</math>0,61 *</b>	<b>36,22<math>\pm</math>1,29 *</b>	<b>14,81<math>\pm</math>1,10 *</b>	<b>220,07<math>\pm</math>10,8 *</b>
+/-метадоксил (9)	4,43 $\pm$ 0,23 **	16,78 $\pm$ 1,02 **	8,08 $\pm$ 0,52 **	78,90 $\pm$ 4,04 **
+/-пробукол (9)	9,61 $\pm$ 0,70	29,04 $\pm$ 0,76	12,20 $\pm$ 1,10	79,60 $\pm$ 2,89 **
+/-ЭФЛ (6)	2,78 $\pm$ 0,21 **	16,96 $\pm$ 0,89 **	6,82 $\pm$ 0,42 **	70,40 $\pm$ 1,88 **
+/-танафлон (7)	0,97 $\pm$ 0,08 **	27,88 $\pm$ 0,87 **	4,32 $\pm$ 0,079 **	23,30 $\pm$ 1,14 **
+/-флакозид (6)	1,89 $\pm$ 0,05 **	9,12 $\pm$ 0,69 **	1,97 $\pm$ 0,16 **	29,15 $\pm$ 2,16 **
+/-пасенин (7)	5,66 $\pm$ 1,02 **	12,13 $\pm$ 0,93 **	6,99 $\pm$ 0,90 **	20,70 $\pm$ 2,73 **

Примечание: \* – статистически достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с интактной группой;

\*\* – статистически достоверные отличия в сравнении с облученными животными.